ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 28

La Synthèse Bactérienne des Vitamines du Groupe B

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1950

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PIERRE SERRANO

Né le 6 Janvier 1920, à ARZEW (Algérie)

Président : M. ANDRIEU, *professeur à la Faculté de Médecine*
Assesseurs : M. BRUNAUD, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*
» M. SAURAT, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1950

La Synthèse Bactérienne

des

Vitamines du Groupe B

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 28

La Synthèse Bactérienne

des

Vitamines du Groupe B

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mai 1950

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

PIERRE SERRANO

Né le 6 Janvier 1920, à ARZEW (Algérie)

Président : M. ANDRIEU, *professeur à la Faculté de Médecine*
Assesseurs : M. BRUNAUD, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*
» M. SAURAT, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1950

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

Humble témoignage de mon amour filial et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'il s'est imposé pour moi.

A MA FEMME

Qui m'a aidé dans la rédaction de cet ouvrage.
Avec toute ma tendresse.

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Professeur de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUNAUD

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Dont les critiques judicieuses nous ont été d'un grand secours.
Avec toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAURAT

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En remerciement de son enseignement et en témoignage de notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0089

LA SYNTHESE BACTERIENNE DES VITAMINES DU GROUPE « B »

— « Je crois que certains des principes de la biologie ne peuvent être découverts et étudiés qu'au moyen des êtres vivants les plus simples seulement et que la physiologie générale a beaucoup à apprendre de la physiologie des bactéries. »

Otto Rahn [84].

INTRODUCTION

Quand Funck démontra l'existence d'oligoéléments qu'il appela « vitamines », ce terme était appliqué à des facteurs organiques qui ne pouvaient être synthétisés par l'organisme. Or, il est apparu depuis ces dernières années que le concept « vitamine » devait être revisé car la limite entre ce qui peut, et ce qui ne peut pas être synthétisé n'est pas nettement définie. Actuellement, on désigne sous le nom de vitamines n'importe quel facteur qui, dans des conditions particulières, peut être requis comme un constituant accessoire de la nourriture.

La synthèse des vitamines par l'organisme tant humain qu'animal peut avoir lieu, soit dans les tissus eux-mêmes, soit par l'intermédiaire de microorganismes commensaux. Les animaux tels que les herbivores et les ruminants qui n'ont pas besoin d'un apport exogène de vitamine « C » semblent en faire la synthèse dans leurs tissus. Avec le groupe « B », une telle synthèse est le fait de microorganismes. Une étude complète de ce sujet ne doit pas comprendre simplement les travaux des bactéries intestinales mais ceux des microorganismes en génral quel que soit leur habitat. Quant à nous, nous nous limiterons à l'étude de la production des vitamines du complexe « B » par les bactéries digestives.

Nos connaissances sur ce sujet ont progressé par plusieurs phases distinctes. L'absence des bactéries dans la période prénatale avait posé ce problème bien avant que les vitamines n'aient même été soupçonnées. Mais leur découverte amena un nombre considérable de chercheurs travaillant sur la nutrition des plantes et des animaux à approfondir ce problème et ils fournirent la preuve que ces substances stimulant la croissance étaient produites par des bactéries. Une nouvelle phase naquit de l'identification des différents membres du complexe vitaminique « B » ce fut l'étude des conditions de leur synthèse éventuelle chez les animaux et finalement chez l'homme. Puis, la découverte d' « antivitamines », de substances bactériostatiques intestinales et plus spécialement de sulfamides insolubles a permis au chercheur de faire un nouveau pas en avant dans l'étude de ce problème. Nous essaierons brièvement de mettre en relief les différentes phases du développement qui ont abouti à nos connaissances actuelles.

HISTORIQUE

Pasteur, en 1885 [80] dans un compte rendu à l'Académie de Médecine exprimait clairement que les bactéries intestinales exerçaient une fonction importante et peut-être même vitale; aussi, un grand nombre de recherches furent-elles entreprises à la fin du siècle dernier pour vérifier cette assertion. En 1895, Nuttal et Thierfelder [75] soumettant des cobayes à un régime stérile observèrent une croissance irrégulière. Quelques années plus tard, Schottelius [91] montra que des poulets élevés de façon stérile mourraient dans les dix-sept jours après leur naissance; des résultats équivalents furent décrits par M^me^ Metchnikoff [64] chez des larves de grenouilles et par Moro [68] chez des larves de crapaud. Dans le même sens, Schottelius réussit, quand il inocula avec des cultures pures de colibacilles, des poulets élevés de façon stérile et présentant une croissance ralentie; le résultat fut un rétablissement prompt et une croissance redevenue normale. Dans ces expériences, il semblerait que l'effet des bactéries intestinales serait plutôt dû à une digestion directe d'aliments qu'à l'élaboration de quelque facteur assimilable essentiel.

Bien meilleure fut la preuve administrée par Osborne et Mendel [77] en 1911 qui démontrèrent que les bactéries intestinales élaboraient un facteur nutritif. Ils sou-

mirent des rats à des régimes purifiés et notèrent qu'ils perdaient du poids et devenaient coprophages. On arrêtait facilement la perte de poids en incorporant à leur régime des fécès de rats normaux. Quand on donnait aux rats le choix entre leurs propres fécès et ceux de rats normaux, invariablement, ils choisissaient ces derniers. La supériorité des fécès de rats normaux fut attribuéeà la flore bactérienne qui, comme on le savait alors, était grandement influencée par le régime. La stérilisation des fécès réduisit leur effet, mais ne l'abolit point, indiquant, qu'un facteur thermostable entrait en jeu, lié soit à des organismes vivants, soit à quelque produit thermolabile.

Il est curieux de constater que la première indication quant au type du facteur nutritif produit par les bactéries vint de la part d'un botaniste physiologiste, Bottomley [9] qui, en 1914 remarqua que l'addition de bactéries à de la tourbe stimulait la croissance de plants d'avoine. Il concentra ce facteur de croissance en employant les mêmes méthodes que celles employées par Funck [22] en purifiant sa récente découverte « vitamine » (connue plus tard comme étant la vitamine « B »). Pour en faire le test, Bottomley [9] utilisa des plants et aussi un microorganisme; l'*Azotobacter Chroococcum*, ce qui, probablement, fut le premier essai de test microbiologique d'une vitamine.

Theiler [99] en 1915 réalisa une étude complètement indépendante en étudiant les bactéries intestinales des ruminants. Il concentrait, à ce moment-là, ses recherches sur le « *Lamzietke* » (maladie paralytique d'Afrique du Sud) et cherchait à la reproduire expérimentalement en nourrissant des bovins avec des régimes carencés en vitamines « B »,

Il observa que les manifestations de carence ne se développaient pas alors que des pigeons soumis au même régime alimentaire étaient atteints de polynévrite se développant rapidement. Il émit alors l'idée que; ou bien les besoins en vitamines des ruminants étaient extrêmement bas, ou bien qu'ils avaient été satisfaits par la synthèse bactérienne dans le tractus intestinal, la dernière explication semblant la plus probable. Cette idée était pour l'époque une véritable prophétie.

La synthèse bactérienne était suspectée, mais il n'y avait aucune preuve qu'une bactérie particulière produisit un facteur de croissance. Il faut attendre les travaux de Pacini et Russel [78] qui, en 1918 démontrent que le bacille de la typhoïde enrichit le milieu de culture d'un facteur de croissance pour le rat. Ils avaient choisi cette bactérie en se basant sur la croyance populaire qui veut que les malades atteints de typhoïde grandissent d'un ou plusieurs centimètres au cours de leur maladie. Des résultats identiques avec des bactéries non identifiées (symbiotes) furent rapportés très peu de temps après par Bierry et Portier [4].

Coprophagie et Réfection

Osborne et Mendel [77] avaient montré que les fécès d'un rat en bonne santé contenant un facteur de croissance, mais pour Portier et Randoin [83], il fallait encore démontrer que les fécès d'un animal soumis à un régime carencé contenaient aussi ce facteur, éliminant ainsi la possibilité que l'effet ne soit dû à quelque résidu diététique non absorbé, ou à un surplus excrété par l'animal fournissant les fécès, cela soulignant fortement la synthèse intestinale chez les animaux carencés.

En 1923, Steenbock [97] montra que des rats soumis à un régime carencé avaient une croissance améliorée quand on leur permettait l'accès à leurs propres fécès. L'effet pouvait être multiplié par deux en incorporant de la levure aux aliments et cet effet fut attribué à la production de facteurs « B » dans l'intestin. L'effet de l'autocoprophagie fut observé par un grand nombre de chercheurs parmi lesquels on peut citer : Dutcher [17], Smith, Cowgill, Croll [94], Salmon [89] Kennedy et Palmer [41]. En 1925, Heller et ses collaborateurs [32] poussèrent leurs observations plus loin et démontrèrent que les bactéries sporulées entraient en jeu. Cependant, Guerrant et Dutcher [25, 26, 27] quelques années plus tard, mirent en évidence que l'autocopropha-

gie pouvait protéger contre une carence en vitamine « B » mais que, la protection ainsi assurée n'était pas complète.

En 1928, Fridericia [21] décrivit ce qu'il croyait être un nouveau phénomène et qu'il appela « Réfection ». L'expérience fut faite sur de jeunes rats élevés avec un régime déficient en vitamines « B » contenant de l'amidon de riz et montra un défaut de croissance sauf pour quelques individus qui promptement retrouvèrent une croissance normale et en même temps, excrétèrent de gros fécès pâles caractéristiques, avec une grande teneur en amidon. Cette protection put être transmise d'animal à animal en leur faisant ingérer des fécès. Fridericia [21] montra que l'agent de la réfection ne passait pas au travers d'un filtre Berkefeld et était thermolabile. Aussi émit-il l'hypothèse que c'était dû à la présence de microorganismes produisant des vitamines « B » dans l'intestin.

Le phénomène de la réfection fut étudié par un grand nombre de chercheurs, quelques-uns furent capables de le reproduire et parmi eux, on peut citer : Kon [44] Roscoe [86, 87], Parsons [79], Bliss [6] ; mais d'autres ne purent le reproduire comme Mendel [63]. Ce phénomène n'avait lieu que lorsque le régime était riche en amidon et surtout quand on donnait de l'amidon de pomme de terre. Bien que Fridericia [21] ait montré que la réaction et la flore bactérienne du cœcum de rats refectés différait des rats normaux, il fut incapable d'incriminer une espèce donnée de bactérie ni de mettre en évidence une plus grande richesse en vitamines.

On ne comprend pas très bien pourquoi des animaux soumis à une certaine diète deviennent « réfectés » et d'autres non. L'hypothèse originale faisant reposer le phé-

nomène sur l'implantation d'une flore produisant des vitamines « B » donne l'explication la plus plausible mais n'est pas encore démontrée. Ces observations et plus particulièrement celles de Guerrant, Dutcher et leur collaborateur [28] du collège d'état de Pensylvanie jetèrent la lumière sur ce phénomène de biosynthèse. Ils démontrèrent que les vitamines B et G étaient synthétisées dans le cœcum de rats nourrris avec de l'amidon dextrinisé, qu'une certaine synthèse avait lieu quand l'hydrate de carbonne fourni était le lactose mais qu'on n'en obtenait aucune avec d'autres sucres. Le cœcum d'animaux soumis à une diète contenant de l'amidon dextrinisé était hypertrophié et montrait une prépondérance de levures dans la culture, alors que ceux d'animaux nourris aux sucres simples montraient une prépondérance de colibacilles. L'ablation du cœcum diminuait le pouvoir protecteur des fécès contre les carences en vitamines B, sauf pour les cas ou des parties de colon restant assuraient la structure et la fonction du cœcum. Ceci fut prouvé par Guerrant [29] en 1935 et la même année par Griffith [24].

Tous ces travaux que nous venons de passer brièvement en revue ne s'adressaient qu'aux rats, et il fallut que Bechdel et ses collaborateurs [1, 2, 3] par leurs travaux, montrassent que chez les ruminants la synthèse existait aussi. Mais ils poussèrent plus loin leurs recherches et tout en suivant les premiers travaux de Theiler [99] ils purent élever des veaux jusqu'à l'âge adulte en les maintenant à une diète déficiente en vitamines B; ils démontrèrent ainsi que la vitamine B excrétée dans le lait était indépendante de la présence de cette vitamine dans la ration de la vache. Ce qui fut plus tard confirmé par Goss [23] en 1942 et Kon [43] en 1947.

Au cours de ces dernières années, de grands progrès ont été effectués, surtout depuis que de nouvelles méthodes d'identification des différentes vitamines du groupe « B » ont été appliquées, et aussi à la suite d'agents bactériostatiques intestinaux tels que les sulfamides, les antibiotiques et tout récemment encore, la découverte des derniers d'entre eux, l'Auréomycine et la Chloromycétine.

Méthodes d'Etude

De prime abord, il semblerait que les méthodes que l'on puisse mettre en œuvre pour étudier la synthèse bactérienne des vitamines du complexe « B » soient des plus faciles. Cependant, Bechdel et ses collaborateurs [1, 2, 3] qui se sont fort occupés de cette question ont rencontré des difficultés de tous ordres. Nous allons essayer de résumer brièvement leurs travaux. Hart [31] avait émis l'idée que les vaches au paccage n'excrétaient pas plus de vitamines dans leur lait que celles entretenues en stabulation.

Dans une de leurs premières expériences (1926), ils prirent trois génisses de race Hollandaise qu'ils numérotèrent 1168-1169-1170. Les numéros 1169 et 1170 reçurent pendant 750 jours une ration carencée en vitamines « B » et dont ils avaient étudié les effets sur 11 rats. Le numéro 1168 avait reçu pendant un temps, au cours de la croissance, un supplément de vitamines « B ». La vache 1169 mit bas et commença à donner du lait le 18/XII/1925. Le numéro 1168 une semaine plus tard. Deux semaines après que cette dernière est vélé, on préleva 11 litres de son lait, et 33 litres du lait de la première et ce, au cours de quatre traites consécutives. On mélangea les laits, on les mit dans des récipients stériles, scellés et, on les réfrigera jusqu'à congélation. On utilisa un réfrigérateur maintenu

à — 22° centigrades pour l'entreposition du lait jusqu'à son utilisation. Le lait fut collecté en une seule fois, car l'on craignait que l'une des deux génisses ne fût capable de poursuivre sa lactation avec cette ration expérimentale pendant un temps assez long.

La vache n° 1170 mit bas le 6 février 1926 après avoir été soumise pendant 776 jours au même régime carencé : son lait fut recueilli et emmagasiné suivant les mêmes méthodes que celles décrites ci-dessus.

La ration des génisses était la suivante :

— Pulpe de betterave à sucre desséchée;
— Gluten de blé;
— Bouillie de maïs blanc germé;
— Riz poli;
— Amidon de blé;
— Caséïne;
— Sucre de canne;
— Farine d'os;
— Mélange minéral;
— Huile de foie de morue pour suppléer à l'absence de vitamines liposolubles.

Ce n'est qu'alors que Becheel utilisa les tests biologiques, en s'adressant à des rats auxquels on donnait une ration de base dépourvue de vitamines « B », en même temps que le lait recueilli comme seule source de vitamines « B ». Il avait déterminé que 12 cm^3 de lait de vaches nourries avec une ration d'hiver, étaient nécessaires pour déterminer une croissance normale.

Les expériences furent conduites avec cinq groupes de rats. Chaque rat recevant journellement, suivant son

groupe, huit-dix-douze-seize-vingt cm^3 de lait mélangé provenant des vaches n^{os} 1168-1169.

A partir de la neuvième semaine, tous les rats, sauf ceux appartenant au groupe recevant 20 cm^3 furent nourris avec du lait de la vache n° 1170 car il ne restait plus assez de lait des autres vaches.

Au début de l'expérience, les rats avaient en moyenne 21 jours et pesaient 37 grammes. Bechdel ajouta de l'iode dans l'eau de boisson et dans le lait qui était contenu dans des récipients différents de ceux contenant la ration de base, il ajouta deux gouttes d'huile de foie de morue pour apporter les vitamines « A » et « D ».

Ensuite, il n'eut qu'à établir les courbes de croissance des différents groupes et il arriva à cette conclusion : la présence ou l'absence de vitamines « B » dans la ration n'a aucune répercussion dans l'excrétion des vitamines « B » par le lait.

Deux années plus tard, Bechdel, Honeywell, Dutcher et Knutsen [3] mirent en œuvre un procédé permettant de démontrer que la synthèse avait lieu dans le rumen et pour cela, ils firent les expériences suivantes : ils élevèrent une génisse Holstein jusqu'à l'âge adulte en la soumettant à un régime qui, par des tests biologiques, s'était affirmé dépourvu de vitamines du complexe « B ». Ce régime était analogue à celui que l'on avait donné au cours des premières expérimentations. Ils pratiquèrent une fistule permanente de 8 cm et demi de diamètre qui intéressa le rumen, ce qui était un moyen simple pour obtenir des échantillons du contenu gastrique. Afin que les conditions normales du rumen fussent respectées, ils munirent la fistule d'une canule avec bouchon. La vache continua à se bien porter tout au long des expériences. Douze heures

après le repas, ils retirèrent quinze kilos du contenu stomacal et ils placèrent cet échantillon dans un bidon de 22 litres; ils laissèrent incuber pendant 5 jours à la température de 37°, avec quelques brassages, de façon que la flore se multiplie et produise le maximum de vitamines « B ». Ils ajoutèrent de l'alcool éthylique à 95° en quantités assez grandes car il y avait beaucoup de moisissures. ceci en vue d'obtenir une solution alcoolique à 70°. Ils laissèrent les récipients pendant sept jours à la température du laboratoire, en brassant tous les jours. Ils soumirent alors cet extrait à la filtration puis à l'évaporation à la température de 50°, comme on le fait habituellement quand on prépare des extraits alcooliques de vitamines « B ». Ils obtinrent ainsi 2.226 grammes d'extrait sec contenant 1.200 grammes de dextrine, de façon qu'un gramme représente 25,4 grammes de contenu gastrique.

Ils mirent alors en œuvre le même procédé de test biologique utilisant des rats. Ceux-ci étaient âgés de 21 jours et pesaient en moyenne 40 grammes. Les animaux refusèrent de manger l'extrait, car il avait une odeur fortement butylique. Bechdel ajouta alors 3 % d'huile d'olive. D'ailleurs voici la ration que l'on donnait aux rats :

Caséïne.	18 %
Sels.	3 %
Agar.	2 %
Huile d'olive.	3 %
Dextrine.	24 %
Extraits secs.	50 %
	100

Les témoins recevaient la même quantité d'huile d'olive dans leur ration et en plus, on donna à chaque rat, quatre

gouttes d'huile de foie de morue pour suppléer aux besoins en vitamines « A » et « D ». Pendant huit semaines les rats reçurent cette ration et gagnèrent 5,2 grammes par semaine. Les courbes de croissance indiquaient clairement que l'extrait alcoolique du contenu stomacal devait avoir suppléé aux besoins en vitamines « B », car les animaux conservèrent le même taux de croissance tout au long des huit semaines.

Ils étudièrent alors la flore bactérienne et ils dénombrèrent 2.225.000 bactéries au gramme, mais aucune colonie de levure; par contre, ils décrirent une bactérie qu'ils appelèrent Flavobactérium Vitarumen, et ils testèrent son pouvoir de synthèse vis-à-vis du complexe « B ». C'est un germe mesurant 0,5 à 1,5 μ sur 0,5 à 3 μ aux extrémités arrondies, ne formant pas d'endospores, n'ayant pas de cils donc pas mobile, Gram positif, poussant en grande colonie et ne liquéfiant pas la gélatine. Ils utilisèrent les mêmes méthodes avec les bactéries desséchées et montrèrent que les rats gagnaient en moyenne 6,8 grammes.

En 1949, Carroll, Goss et Howell [10] étudiant la synthèse des vitamines « B » chez le cheval mirent en œuvre la méthode au thiochrome exactement comme elle est décrite par Conner et Straub [12], Meunier et Blancpain [65], Wang et Harris [101].

Il semblerait que l'on puisse tirer un certain avantage du dosage microbiologique des vitamines tel qu'il a été décrit par M. Welsch [105]. Voici d'ailleurs ce qu'écrit cet auteur dans son livre : « La méthode de dosage la plus directe des vitamines pour les animaux supérieurs est, évidemment, la technique biologique qui mesure expérimentalement, la valeur préventive ou curative des échan-

tillons étudiés pour l'animal réactif spécifique. Cette méthode est, malheureusement toujours longue et coûteuse.

La méthode de titrage chimique des vitamines, outre qu'elle n'est pas d'application universelle, est assez souvent trop peu spécifique : des réactions identiques pouvant être obtenues avec la vitamine recherchée, d'une part, et avec des substances de constitution voisine dénuées d'activité biologique, d'autre part. Elle exige habituellement l'extraction et la purification partielle de la vitamine, à partir des substances dans lesquelles on la recherche. La méthode de dosage microbiologique des vitamines présente quelques avantages incontestables : elle est relativement bon marché, habituellement simple et toujours rapide. La méthode est aussi extrêmement sensible et permet le titrage au moyen d'échantillons très réduits Enfin, sa spécificité, sans être absolue, va fréquemment de pair avec celle de la méthode biologique qui utilise l'animal supérieur. La préparation des échantillons pour le dosage représente, ici comme dans les méthodes chimiques, la plus grosse difficulté; elle est fréquemment accompagnée d'altération de la substance étudiée, et, parfois, de la production de substances stimulantes, ou inhibitrices variées. L'emploi judicieux de méthodes diverses utilisant des microorganismes réactifs différents, permet d'obtenir des résultats nombreux qui se contrôlent mutuellement. »

Les Vitamines du Groupe B

Les vitamines ont été groupées selon leur solubilité en vitamines liposolubles et vitamines hydrosolubles. Le groupe « B » se range parmi les hydrosolubles et il peut être divisé en deux sous-groupes; Thermolabile et Thermostable. Le tableau qui suit établit cette classification.

VITAMINES DU GROUPE « B »

THERMOLABILES

Vitamine « B1 » ou Thiamine.

Vitamine « B3 » facteur de croissance pour le pigeon.

Vitamines « B^1 » facteur antiparalytique du rat et du poulet, pas identifié.

THERMOSTABLES

Vitamine « B5 ». Facteur de croissance du pigeon. Pas identifié.

Vitamine « Bx ». Acide Para-Amino-Benzoïque.

Vitamine « B8 ». Acide Adenylique, pas encore admise par tout le monde.

Adsorbables. . . . . Vita. « B2 » Riboflavine.
Vita. « B6 » Pyridoxine.
Vita. « P. P. » Acide et Amide Nicotinique.
Niacine.

Non adsorbables. . . .Facteur 2 : Acide pantothénique.
Acide Folique Norite Eluatefactor.
Factor U.
Vita. M.
Vita. B. C.
L. Caséi Factor.

Et maintenant que nous avons situé chaque vitamine dans son groupe respectif, nous pouvons en étudier la synthèse.

La Synthèse Bactérienne

THIAMINE

La thiamine, Aneurine, Vitamine B1, facteur antibéribéri, facteur antineuritique est un des constituants de la portion thermolabile du complexe vitaminique « B ». Elle a été isolée à état de pureté chimique par JANSEN et DONATH [36] et synthétisée par WILLIAMS et ses collaborateurs [108]. Deux fractions pyrimidinique et thiazolique la constituent.

Parmi les premiers travaux, il faut citer ceux de COOPER [13] qui montra que des extraits alcooliques d'excrétats de lapin possèdent un certain pouvoir antineuritique. Il émit alors l'idée qu'une certaine partie pouvait dériver de la synthèse bactérienne. Cependant, des extraits de Coli se montrèrent dépourvus de tout pouvoir antineuritique.

GUERRANT et DUTCHER [28] montrèrent que l'intestin d'un rat soumis à un régime carencé contenait de la Thiamine. La vitamine était apparemment utilisée par l'animal, en rapport avec ses besoins qui varient inversement avec l'étendue de la synthèse. Le lieu de synthèse maximum est le grand colon et particulièrement, le cœcum. Il semble

probable que chez des animaux cécectomisés, une partie du colon puisse assurer la fonction du cœcum.

Mc Elroy et Goss [55] nourrirent une génisse pendant trente jours avec un régime carencé, et trouvèrent que le taux de Thiamine par gramme de matières sèches était dix fois plus grand dans le rumen que dans la ration. Par contre, ils ne purent mettre en évidence une synthèse certaine chez des vaches à fistule, bien que le lait secrété contint un taux normal de Thiamine.

Wegner et ses collaborateurs [102] démontrèrent que dans les mêmes conditions, la synthèse avait bien lieu.

Hunt [34, 35], Lardinois [52] ont observé ce phénomène plusieurs fois, mais n'ont pas été capables de le reproduire chaque fois. Il semblerait que ces pseudo-échecs soient dûs au moment où l'on fait la prise d'essai. comme l'ont fait remarquer Guerrant et Dutcher [28] qui ont su mettre la synthèse en évidence chaque fois que la prise était faite quatre heures après le repas alors que douze heures après, les quantités en Thiamine synthétisée étaient d'un ordre beaucoup plus faible et qu'il n'y avait pas, à proprement parler de synthèse. Hunt [34. 35] d'ailleurs disait à ce sujet :

« Il n'y a aucun doute que les microorganismes du rumen possèdent la propriété de synthétiser la vitamine « B1 » et des travaux futurs devront décider si les petites quantités trouvées dans le rumen sont dues à une absorption rapide ou bien à la destruction rapide après sa formation. »

On sait maintenant que certains microorganismes exigent la présence de Thiamine pour se développer. D'autres, sans en avoir un besoin absolu exigent cependant la présence simultanée des deux fractions pyrimidiques et

thiazolique. D'autres, la présence d'une seule des deux fractions. La Thiamine joue encore le rôle de facteur stimulant vis-à-vis de nombreux autres microorganismes. Ce qui permet de dire avec WEGNER [102] que la présence de vitamine « B1 » dans le rumen affecte la croissance ou l'activité des microorganismes de l'intestin. On peut rappeler que COATES [11] trouve que la production de vitamine « B1 » par le rat refecté, semble conditionner la synthèse de la Riboflavine.

Au cours de ces dernières années, on a dénombré un grand nombre de bactéries capables de synthétiser la Thiamine parmi lesquelles :

B. de Pfeiffer.
B. Protéus.
B. Subtilis.
B. Lactis aerogénés.
B. Alcaligénés fécalis.
Souches de B. dysentériques.
Souches de B. diphtériques.
E. Coli.
Pseudomonas fluorescens.
Protéus Vulgaris.
Clostridium Butylicum.
B. Bifidus [45].
Actinomycès Albus.

Chez l'homme, NAJJAR et HOLT [71] ont montré :

— Qu'une quantité appréciable de Thiamine se trouvait dans les selles des sujets.

— Cette Thiamine ne comprenait pas le résidu inabsorbable du régime.

— Que ce n'était pas un produit d'excrétion du corps dans les selles.

— Mais un produit réellement synthétisé par les bactéries.

— Que ce produit est utilisé par l'organisme pour subvenir en partie à ses besoins.

RIBOFLAVINE

La Riboflavine, Lactoflavine, Ovoflavine, Heptaflavine, Vitamine « B2 », vitamine G est un des multiples facteurs de la portion thermostable du complexe « B ». Isolée en 1933 par KUHN, GYORGY et WAGNER-JAUREGG, cette substance fut synthétisée par KAUHN [48] et par KARRER [39, 40] qui établirent qu'elle était la 6-7-diméthyl-9-(d-l'-ribityl)-iso-alloxazine.

La synthèse de la Riboflavine comme celle de la Thiamine a été observée chez de nombreux animaux. Il semble que chez le rat, la synthèse ait lieu dans le colon. Quand la synthèse est accrue, les besoins du rat pour cette vitamine sont diminués. JUKES [38] a démontré que chez le mouton, le contenu du rumen se révèle cent fois plus riche en Riboflavine que la nourriture. Les travaux de Mc ELROY et GROSS [55] ont permis de mettre en évidence une synthèse marquée de Riboflavine chez la vache. L'excrétion journalière de Lactoflavine dans le lait seulement est dix fois supérieure à l'absorption. Ce taux de synthèse impressionnant a suggéré à KRAMER [46] pour la vache, et à JOHNSON [37] pour la chèvre, une explication adequate au problème de l'apport en riboflavine de la nourriture; ces deux espèces, en effet, synthétisent la vitamine B2 en grande quantité, ce qui leur permet d'excréter

dans leur lait un taux normal de Riboflavine avec un régime carencé.

Lamouroux [50] a montré que la synthèse de l'Ovoflavine prend place aussi dans le fécès de volailles, surtout après le phénomène de « réfection ».

Chez l'homme, Najjar et ses collaborateurs [70] en employant les mêmes méthodes que pour la Thiamine, ont calculé que la seule excrétion urinaire était trois fois plus importante que l'absorption journalière, et la moyenne excrétée l'était environ cinq à six fois plus. Quand on administrait de la sulfasuccidine aux sujets, il n'y avait pas suppression de la synthèse même avec une absorption se poursuivant pendant cinq semaines. Le seul effet notable était l'abolition de la synthèse de la Thiamine et une augmentation de l'excrétion fécale de la Riboflavine. La vitamine « B2 » n'étant pas un produit d'excrétion du corps, il était alors évident qu'elle était synthétisée par des microorganismes insensibles à la sulfasuccidine. Des cultures de fécès révélèrent une abondance prodigieuse de germes, ce qui était une preuve que la drogue n'éliminait pas toute croissance bactérienne.

Le bacillus Coli Communior était prédominant dans les cultures et Najjar [70] lui attribua un rôle prépondérant dans la synthèse. La vitamine serait synthétisée par la bactérie et retenue par celle-ci et sa libération dans le milieu n'aurait lieu qu'après la désintégration bactérienne.

La synthèse a aussi été étudiée par des bactéries isolées; c'est ainsi que :

— Souches de Bacilles dysentériques.
— Souches de Bacilles diphtériques.

E. Coli.
B. Aerogènes.
A. Fécalis.
B. Vulgatus.
B. Vulgaris.
Protéus vulgaris.

Sont capables de synthétiser in vitro la vitamine « B2 ».

AMIDE ET ACIDE NICOTINIQUE

L'Acide Nicotinique, vitamine PP ou son amide, la Niacine est le facteur le plus stable du complexe « B ». Cette substance guérit la « Blacktongue » du chien et la pellagre humaine. Cet acide ou son amide, la nicotamide ont été isolés à partir de polissures de riz, de levures, d'extraits de foie concentrés. Nicotamide et amide nicotinique ou acide 3-pyridine carboxylique sont d'importants constituants cellulaires.

Le rôle de l'acide nicotinique dans le métabolisme cellulaire est bien connu; son amide en effet, est le groupement actif des co-enzymes ou co-deshydrogénases I et II. La première, Cozymase de Harden et Young, diphospho-pyridine-nucléotide, est formée d'une molécule d'amide nicotinique, deux molécules de ribose, une molécule d'Adénine et deux molécules d'Acide phosphorique. C'est ainsi que Schlenk [90] la définit. liée à diverses protéïnes spécifiques (apoenzymes) dont elle constitue le groupement prosthétique. elle forme des déshydrogénases qui interviennent dans la fermentation alcoolique, l'oxydation des acides lactique, malique. glutamique. d-glycéro phosphorique. La seconde, coferment de Warburg, tri-phospho-pyridine-nucléotide ne diffère de la première que par la présence additionnelle d'une molécule d'acide phosphorique; elle joue un rôle physiologique différent: liée à des apoenzymes spécifiques,

elle constitue des déshydrogénases de l'hexose-monophosphate des acides iso-citriques et glutamique. La réduction reversible du noyau pyridinique est responsable de l'activité de ces co-enzymes comme transporteur d'hydrogène.

Lamouroux [50], Birch [5], Harris [30] avaient remarqué que le rat vit normalement avec un régime produisant la blacktongue. Shourie lui, souligne que les rats excrétaient 40 γ d'acide nicotinique de plus qu'ils n'en absorbaient. La seule excrétion fécale était quatre fois plus grande, ce qui était une preuve de plus que la synthèse avait lieu et c'est Mitchell et Isbell [66] qui ont démontré qu'elle prenait place dans le cœcum.

Chez les ruminants, il faut citer les travaux de Pearson et de ses collaborateurs [81] qui montrèrent que des agneaux se développaient normalement avec un régime carencé. Winegar [110] signala l'excrétion continue d'acide nicotinique par des moutons soumis à un régime purifié. La première preuve de la synthèse fut fournie par Wegner [103] à partir de ses expériences sur un veau porteur d'une fistule permanente. Ils mirent en évidence, une augmentation de quatre à cinq fois plus grande dans le taux de l'extrait desséché du contenu du rumen, comparé à celui de la ration, et ils firent l'observation suivante : l'addition de vitamine «B1 » à la ration de base accroissait la production relative de chaque membre du complexe B, sauf celle d'acide nicotinique.

Bien que la synthèse microbienne puisse satisfaire aux besoins en acide nicotinique des ruminants, il est probable que la vitamine soit aussi synthétisée par les tissus. Dann [15] en 1941, était arrivé à la même conclusion pour le rat. Krehl et ses collaborateurs [47], Singal [93], admettent que chez le rat, le tryptophane peut remplacer

l'acide nicotinique dans le régime. Briggs [7] fait la même remarque pour la poule. Luecke [54] pour le porc et Perlzweig [82] pour l'homme, chez qui il remarqua que l'ingestion de tryptophane cause une augmentation marquée dans l'excrétion d'acide nicotinique et de Nl-Méthyl-nicotamide qui est l'un des plus importants produits de dégradation du métabolisme de l'acide nicotinique. Il semble évident cependant que quelques espèces sont capables d'utiliser le tryptophane, soit comme un précurseur pour une synthèse in vivo de l'acide nicotinique, soit pour le remplacer dans quelque processus métabolique. C'est cette dernière explication qui a la faveur de Spector et Mitchell [96].

De nombreux microorganismes peuvent synthétiser l'acide nicotinique en milieu pur; ce sont :

E. Coli.
B. Aerogénés.
A. Fécalis.
B. Vulgatus.
B Mesentericus.
Aerobacter Aerogénès.
Pseudomonas fluorescens.
Protéus Vulgaris.
Clostridium Butylicum.

PYRIDOXINE

La pyridoxine, adermine ou vitamine B6 est un des facteurs thermostables du complexe « B ». On l'a obtenu à l'état de pureté chimique et György la définit comme étant la 2-méthyl-3-Hydroxy-4-5-di-(hydroxy-méthyl)-pyridine.

Elle est indispensable au rat. Son absence cause l'acrodynie, elle est également nécessaire au porc pour prévenir des troubles du métabolisme et une anémie grave. La Pyridoxine est encore associée à certains types d'anémie chez le chien, peut-être l'homme, et chez la poule et la dinde.

Mitchell [66] a mis en évidence la synthèse de la vitamine « B6 » chez le rat et a assigné le cœcum comme étant le lieu de cette opération.

Mc Elroy et Goss [55] ont montré qu'il y a une augmentation considérable de cette vitamine dans le contenu du rumen et du réseau chez des génisses comparativement à la nourriture ingérée.

Wegner et ses collaborateurs [102] confirmèrent ensuite la réalité de cette synthèse et soulignèrent que le lait contenait cinq à six fois plus de Pyridoxine que la ration.

Parmi les bactéries qui en font la synthèse en milieu pur, on peut citer :

Pseudomonas fluorescens.

Protéus vulgaris.

Clostridium Butylicum.

ACIDE PANTOTHENIQUE

L'acide pantothénique, pantothéne, vitamine « B3 » du pigeon, facteur du blanchiement du poil est un des constituants thermostables du complexe « B ». Williams [109] lui attribue la structure suivante :

Acide d'γ-di-hydroxy-β, β-di-méthyl-butyryl-Σ' amino-propionique.

L'acide pantothénique paraît être un constituant protoplasmique universellement répandu, d'où son nom. Cette considération résulte de publication de l'Université du Texas, en 1941 et 1942 « Vitamins in tissue ».

Mc Elroy Goss [55] et Wegner [102] ont montré que la synthèse d'acide pantothénique avait lieu dans le rumen de génisses, vaches et veaux. Cette synthèse est évidemment appréciable puisqu'ils ont pu souligner que le taux d'excrétion dans le lait était deux fois plus important que celui contenu dans la ration. De même, le contenu du rumen était de vingt à trente fois plus riche.

Thompson [100] signale que parmi les bactéries qui en font la synthèse, les plus importants sont :

Pseudomonas fluorescens.

Protéus vulgaris.

Clostridium Butylicum.

LA BIOTINE

La biotine, facteur protecteur X de Boas, facteur protecteur contre la « maladie du blanc d'œuf », vitamine H est un des membres thermostables du complexe vitaminique « B ». La biotine d'après les auteurs américains est le 2'-Kéto-3-4-imidazolido-thiophane-2 (acide-n-valérique).

Pour Eakin [18] la biotine est un constituant cytoplasmique universel. La biotine n'a pas encore un rôle physiologique bien déterminé.

Selon Mc Elroy [55] et Jukes [38], la biotine est synthétisée dans le rumen de la vache. Wegner et ses collaborateurs [102] l'ont mise en évidence chez un veau et ont trouvé dans des échantillons du contenu gastrique prélevés quatre heures après le repas, que le taux de biotine était quatre fois plus grand que dans la nourriture.

Nielsen et ses collaborateurs [73] soulignent que les rats poursuivent une croissance normale avec un régime dépourvu de biotine. Cependant quand on administre en même temps de la sulfagua nidine ou du succinyl-sulfathiazole, une carence se développe qui peut être prévenue ou guérie par l'administration de biotine. De plus, des rats soumis à un régime contenant très peu de vitamine, l'excrètent en quantité bien supérieure à celle absorbée. Cette synthèse est diminuée par l'administration de sulfa-

guanidine, mais elle n'est pas complètement abolie, encore une fois, elle a lieu dans le cœcum.

Chez l'homme, Oppel [76] arrive à la même conclusion. Par ailleurs, cette synthèse serait même suffisante pour satisfaire aux besoins. Parmi les microorganismes susceptibles de synthétiser la biotine en cultures pures, Thompson [100] cite :

E. Coli.
B. Aerogènes.
A. Fécalis.
B. vulgatus.
P. vulgaris.
Pseudomonas fluorescens.
Clostridium butylicum.

ACIDE FOLIQUE

Acide folique est le nom que Mitchell, Snell et Williams [67] ont dônné à l'un des membres encore mal identifié du complexe « B », en raison de son abondance dans les feuilles. Selon toute vraisemblance, il s'identifie à la vitamine Bc de Hogan et Parrott, ou acide ptéroylglutamique. Il est probable qu'actuellement sous ce nom, on désigne plusieurs facteurs différents quoique de structure voisine.

Le rat peut apparemment synthétiser cette vitamine pour suppléer à ses besoins. Martin [61] souligne le fait qu'aucun signe de carence ne se développe avec un régime carencé. Par contre, Elvehjem [20] montre que si l'on administre des sulfamides insolubles, une carence prend naissance avec des signes de mauvaise croissance, leucopénie, granulopénie et achromotrichie. Tous ces symptômes sont d'ailleurs facilement guéris quand on ajoute à la ration, soit de l'acide folique cristallisé, soit de l'acide folique concentré. Pour de très nombreux auteurs, ces signes sont ceux d'une carence en acide folique. Lardinois [52] insiste sur le fait que cette synthèse a aussi lieu dans le rumen de la vache. Teply et ses collaborateurs [98] montrent que de nombreux animaux font la synthèse dans leurs intestins et plus particulièrement, le rat.

Les mêmes conclusions que nous avions énoncées pour l'homme à propos de la biotine sont encore valables pour l'acide folique.

Certaines bactéries font la synthèse de l'acide folique, en cultures pures; parmi celles-ci, il faut citer :

Aerobacter Aérogènes.
Pseudomonas Fluorescens.
Protéus Vulgaris.
Clostridium Butylicum.

INOSITOL

L'inositol est l'hexa-hydroxy-hexa-hydrobenzène. On rapproche parfois cette vitamine des autres vitamines du complexe « B », en raison de son action favorisante sur la croissance du poulet et de son action curative sur l'alopécie qui survient chez le rat quand sa ration en est dépourvue. Toutefois, GYÖRGY ne le reconnait pas comme étant une vitamine.

La synthèse bactérienne de l'inositol par la souris a été définitivement établie par WOOLEY [113]. Des cultures du contenu intestinal de la souris, en milieu synthétique, se sont révélées aptes à faire la synthèse de l'inositol. Ceci explique pourquoi ce même auteur avait vu la guérison spontanée de souris atteintes d'alopécie alors qu'elles ingéraient un régime dépourvu d'inositol. Quand on cultivait la flore bactérienne intestinale d'une souris atteinte d'alopécie en milieu synthétique, on obtenait une synthèse peu étendue; par contre, chez la souris où la guérison avait été spontanée, on enregistrait une synthèse beaucoup plus grande.

Dans un milieu dépourvu d'inositol, THOMPSON [100] a mis en évidence la synthèse par certaines bactéries :

Aérobacter Aérogènes.
Pseudomonas fluorescens.
Protéus Vulgaris.
Clostridium Butylicum.

ACIDE PARA-AMINO-BENZOIQUE

La qualité de métabolite essentiel a été récemment reconnue à l'acide para-amino-benzoïque. Dès 1939, Mc Intosh et Whitby [57] écrivaient :

« Les médicaments sulfamidés ne sont pas simplement des germicides. Ils agissent vraisemblablement par neutralisation de quelque fonction métabolique ou de quelque activité enzymatique. »

Peu après, Woods et Fildes [112] observaient in vitro l'action inhibitrice qu'exerce l'acide P. A. B. sur le pouvoir bactériostatique des sulfamides; Woods [111] signalait un effet antagoniste analogue dû à un facteur présent dans la levure et suggérait son identité probable avec l'acide en question, ce qui fut une première preuve de la synthèse bactérienne. En 1940, Rubbo et Gillespie [88] isolaient effectivement cette substance de la levure. On la désigne parfois du nom de « vitamine H' » (Kuhn [49]).

L'acide para-amino-benzoïque joue d'ailleurs le rôle d'une vitamine chez divers animaux supérieurs; il favorise la croissance du poulet et il guérit chez le rat et la souris l'achromotrichie consécutive à une alimentation déficiente en ce facteur. On a signalé également l'influence favorable de la vitamine « H' » dans l'achromotrichie humaine.

Toutefois ce fait n'est pas unanimément admis.

Landy, Larkum et Oswald [51] en 1943 ont souligné qu'il existe une connection intime entre l'inhibition de

croissance des sulfamides et son abolition par l'acide para-amino-benzoïque

— Que l'acide para-amino-benzoïque est synthétisé par une très grande variété de microorganismes;

— Que quelques microorganismes qui n'en font pas la synthèse l'exigent comme facteur de croissance essentiel.

Ces conclusions dérivent de leurs travaux utilisant l'*Acetobacter suboxydans.*

En 1944, Nitti, Tabone et Mousset [74] concluent ainsi une de leurs études sur le :

« Comportement des acides aminés vis-à-vis du para-amino-phényl sulfamide. (Leur rôle probable dans le mécanisme de l'action antisulfamide.) »

« Nous avons vu qu'en milieu synthétique, la production d'amine par P. Friedlanderi était minime. Par contre, en milieu peptoné, cette élaboration serait extrêmement intense.

Dans le cas d'E. Coli, P. Friedlanderi, Protéus Vulgaris, l'addition de peptone au milieu de culture provoquerait une plus grande élaboration d'acide para-amino-benzoïque et par conséquent, d'antisulfamide. L'activité antisulfamide de la peptone ne serait ainsi pas directe mais ne pourrait se manifester que par l'intermédiaire de la cellule vivante.

Ceci n'est qu'une hypothèse et nous avons tenu à la signaler car elle pourrait élucider en grande partie le problème des anti-sulfamides de la peptone et permettre d'envisager le problème sur des bases physiologiques nouvelles. »

En 1947, Lindegreen et Lindegreen [53] ont montré que l'aptitude des saccharomyces à synthétiser l'acide para-amino-benzoïque est différenciée par un seul gêne,

AUTRES VITAMINES DU GROUPE « B »

Depuis ces dernières années, on a isolé de nombreux facteurs qui entrent dans le groupe des vitamines « B ». C'est ainsi qu'ont été dénombré :

La vitamine B12.
La vitamine B14.

La vitamine B12 d'après Ellis, Petrow et Snook [19] peut être assimilée au facteur antianémique du foie des bovidés. Or, cette même vitamine a été isolée par les laboratoires Merck comme sous-produit de la fabrication de la streptomycine. Le streptomycès griseus en effet, synthétise de grandes quantités de ce facteur antianémique. A ce sujet, il faut noter qu'un nouveau dosage de cette vitamine a été employé. On sait que cette vitamine est représentée par des protéïnes cobaltées à cinq pour cent. Or, il est aisé de rechercher le cobalt par des méthodes chimiques usuelles, d'où une mise en évidence beaucoup plus facile et économique, que les tests biologiques et microbiologiques utilisés pour caractériser les autres vitamines du groupe « B ». Nous devons remarquer que jusqu'à présent, la seule source de vitaminees « B12 » était le foie des ruminants, maintenant, la synthèse de cette vitamine par le streptomycès griseus pose un problème nouveau et important. Le rumen des bovidés contient une flore pro-

digieuse et parmi celle-ci on dénombre une quantité assez grande de microorganismes appartenant au genre streptomycès. Il y a là, semble-t-il, un rapport évident entre le stockage de ce facteur antianémique dans le foie et sa production par les microorganismes du rumen. Et pourquoi ne pourrait-on pas essayer de nourrir des bovidés à l'aide de régime fortement cobaltés, afin d'essayer d'obtenir des animaux possédant un foie encore plus riche en vitamine « B12 ». A notre connaissance, aucune tentative n'a encore été faite dans ce sens et des études ultérieures permettront de jeter un jour nouveau sur cette hypothèse.

Quant à la vitamine « B14 », sa récente découverte n'a pas encore permis de s'attaquer à la question de la synthèse bactérienne.

Facteurs influençant la Synthèse Bactérienne

Nous avons essayé de montrer dans notre étude précédente, que la synthèse avait bien lieu dans le rumen, de plus, il est hors de doute que le régime influe sur la flore bactérienne. A ce sujet, il nous faut rappeler les travaux de Herter et Kendall [33] en 1909 qui, à l'aide de travaux sur le chat et le lapin, démontrèrent que quand ces deux animaux étaient soumis à un régime contenant de grandes quantités d'hydrates de carbone, la flore bactérienne était surtout du type acidophile et non protéolytique, alors qu'avec un régime riche en protéïne, il y avait une orientation de la flore vers un type fortement protéolytique. Dans le même ordre d'idée, Rettger et Horton [85] en se servant de rats arrivent à peu près aux mêmes résultats. Donc, actuellement, il semble que des régimes différents engendrent des différences essentielles dans la flore digestive des différentes espèces animales.

Avec de tels changements dans la flore bactérienne, il est normal de s'attendre à des variations correspondantes des produits du métabolisme de ces bactéries, ceux-ci comprenant naturellement les vitamines du groupe « B » résultant de la synthèse microbienne.

Nous allons étudier successivement le rôle des différents facteurs :

— Tout d'abord, les constituants du régime (hydrate de carbone, protéïnes, graisses) ;

— Puis les vitamines ;

— Les antibiotiques ;

— D'autres facteurs enfin qui ont une répercussion marquée sur la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B ».

HYDRATES DE CARBONE

Guerrant et Dutcher [28] comme nous l'avons précédemment vu (cf. chapitre *Méthodes d'Etude*), ont montré que chez le rat l'ingestion d'amidon de maïs dextrinisé comme seule source d'hydrates de carbone dans la ration, influençait la synthèse bactérienne de la Thiamine et de la Riboflavine, à un point tel que leurs besoins alimentaires en ces deux facteurs s'en trouvaient fortement diminués. Cet effet améliorant de l'amidon dextrinisé était en opposition avec la synthèse très peu étendue que l'on observait quand on employait de l'amidon commercial (non dextrinisé), du saccharose, du glucose ou du lactose. Dans le même ordre d'idée, il faut citer les résultats obtenus par Najjar et Holt [71] chez l'homme, qui sont fort dignes d'intérêt.

On se souvient (p. 29) que ces auteurs étudiaient la synthèse bactérienne de la Thiamine chez l'homme et essayaient de déterminer l'influence de divers hydrates de carbone dans cette synthèse. A quatre sujets, qui pendant des mois avaient ingéré de l'amidon non entièrement hydrolysé, comme seule source d'hydrates de carbone, on fit absorber différents sucres en remplacement et ce, pendant 7 jours, puis on revint au régime initial. Chaque jour, on détermina l'excrétion fécale de thiamine. Un sujet C. P. synthétisait et excrétait dans ses selles, une moyenne

journalière de 250 γ de thiamine avec le premier régime alors qu'avec du riz, la quantité synthétisée tombait à 36 γ, quand on instituait le régime initial le taux remontait à 507 γ.

Excrétion journalière de thiamine dans les selles.
(en millième de milligramme.)

SUJETS	DEXTRI-MALTOSE	AUTRES HYDRATES DE CARBONE	DEXTRI-MALTOSE
C. P.	250	Riz : 36.	507
D. K.	143	Sacharose : 35.	182
J. S.	53	Maltose : 37	43
G. B.	52	Dextrose : 133.	37

Nous pouvons donc déduire de ces travaux que le dextrimaltose et le dextrose semblent avoir un meilleur pouvoir favorisant qui permet une synthèse plus abondante de thiamine.

Par ailleurs, si nous considérons que le phénomène de la réfection donne une indication de plus grande synthèse de vitamine « B » dans le tractus gastro-intestinal du rat, nous notons qu'une telle synthèse a lieu seulement quand on emploie, soit de l'amidon de riz, soit de l'amidon contenant de la dextrine, soit enfin de l'amidon de pomme de terre. Ce sont les conclusions auxquelles aboutissent les travaux de Kon [44], Roscoe [86].

Chez le cobaye, Elvehjem [20] note une croissance normale, quand on ajoute à une ration synthétique,

15 % de levure de plus; si la dextrine est remplacée par du saccharose ou si l'on ajoute de la sulfaguanidine au régime, la croissance n'a plus lieu dans les mêmes conditions. Apparemment, la dextrine permet la synthèse bactérienne d'un facteur inconnu qui n'est pas fourni par la levure, que la sulfaguanidine supprime et dont la synthèse n'est plus permise avec le saccharose.

Donc, selon toute évidence, la dextrine et les hydrates de carbone contenant de la dextrine semblent créer les conditions les plus favorables à la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B ».

***

Chez les herbivores, il faut citer encore la cellulose qui est la base de la ration. Celle-ci est scindée en hydrates de carbones moins complexes par les microorganismes commensaux du tractus digestif. Parmi ceux-ci, nous devons faire état de bactéries et de protozoaires ciliés. Mais nous ne pouvons encore dire avec certitude si ces microorganismes sont les mêmes que ceux qui entrent en jeu dans la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B ».

PROTEINES

Chez les ruminants, selon WEGNER et ses collaborateurs [103] une augmentation d'azote dans la ration n'a que peu d'effets sur la synthèse microbienne de la vitamine « B1 » de Riboflavine, de l'acide pantothénique, de la vitamine «B6 » mais la synthèse de l'acide nicotinique est diminuée.

Cependant, LARDINOIS [52] en 1944, montra qu'en présence d'hydrates de carbone facilement assimilables, l'addition d'azote comme par exemple l'urée, déterminait une augmentation dans la synthèse des vitamines du groupe « B » citées plus haut, sauf pour la vitamine « B6 ». De plus, ils considèrent que pour obtenir une synthèse maximum des vitamines du groupe « B », la présense d'hydrates de carbone facilement assimilables est nécessaire.

D'après Mc NAUGHT et SMITH [59], il semble que pour que les micoorganismes utilisent l'azote non protéique, il faut que le milieu soit très riche en hydrates de carbone autres que la cellulose. Ceux-ci en effet, ont alors un taux de croissance bien plus élevé, et partant, leur nombre étant plus grand, la synthèse des vitamines du groupe « B » est augmentée.

GRAISSES

Selon Whipple et Church [107] les graisses de la ration influencent la synthèse de la thiamine dans le tractus intestinal du rat. Les fécès de rats soumis à un régime carencé en thiamine et contenant du lard et du saccharose comme seul hydrate de carbone avaient un certain pouvoir antineuritique. Quand on enlevait le lard de la ration, les selles perdaient tout pouvoir. On a même pensé que les aliments grossiers (« roughage ») pouvaient influencer la synthèse chez le rat en permettant des conditions plus favorables pour la croissance des microorganismes. Il semble plus plausible que l'addition d'aliments grossiers, par leur effet laxatif, ait pour résultats, la présence d'aliments inabsorbés dans le colon donc, un substrat plus riche pour la croissance des microorganismes et une augmentation de la synthèse.

Nous avons essayé de représenter le rôle des différents constituants de la ration dans la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B ». Mais il nous faut encore noter que lors de la fermentation bactérienne des hydrates de carbone dans le rumen des ruminants ou dans le gros intestin d'autres herbivores et mêmes des omnivores, les acides gras à nombre d'atomes de carbone peu élevé sont d'importants métabolites. Les acides produits sont : l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide butyrique, l'acide

acétique étant en quantité plus importante. Cet acide est absorbé directement par le sang et est alors rapidement métabolisé, actuellement, on reconnaît dans son métabolisme, trois processus différents :

— Il peut être directement oxydé avec production de chaleur;

— Il peut servir à l'élaboration de graisses ou d'hydrates de carbone.

Les quantités intervenant dans chacun de ces processus n'ont pas été déterminées. L'acide propionique, lui, est un précurseur du glucose et du glycogène. Quant au devenir de l'acide butyrique, on ne le connaît guère. On estime que ces acides gras peuvent couvrir quarante pour cent des besoins énergétiques.

Il nous a semblé utile de montrer l'intérêt de tels corps qui dérivent encore de l'activité bactérienne quoique cette activité ne soit pas directement en relation avec l'activité synthétique de la flore microbienne du tractus intestinal.

VITAMINES

D'après les travaux d'HELLER et ses collaborateurs [32] les vitamines « B » contenues dans les fécès des rats stimulaient la croissance d'organismes sporulés qui, à leur tour, étaient capables de les synthétiser.

WEGNER [102] en 1940, montra l'action stimulante de la vitamine « B1 » sur la synthèse des autres vitamines du groupe « B ». Pour SMYTH [95] il semblerait que la thiamine catalyse la formation d'oxaloacétate à partir de pyruvates et de CO^2, l'oxaloacétate jouant alors le rôle d'un transporteur d'hydrogène dans la formation de lactates et d'acétates à partir de pyruvates. De plus, il faut encore signaler que de très nombreuses souches microbiennes n'ont pas besoin de la molécule de thiamine mais qu'elles réclament, soit la portion thiazolique, soit la portion pyrimidinique de cette vitamine. Ainsi, la vitamine « B1 » est un facteur de croissance pour un grand nombre d'espèces non seulement pour les bactéries, mais aussi pour les champignons, lès protozoaires, et même pour les racines de certaines plantes supérieures comme par exemple, les plants de tomates.

NIELSEN et ELVEHJEM [73] soulignent que si la synthèse de la biotine est élevée avec un régime normal, elle est réduite avec un régime carencé en riboflavine et en acide pantothénique. D'aprs Mc ILVAIN [56] il semble

que cela soit dû au fait que l'acide pantothénique entré dans la composition d'un système enzymatique, visant l'oxydation des pyruvates. Quand à la riboflavine, son activité enzymatique est immense et c'est ce qui permet de dire que ces deux substances, riboflavine et acide pantothénique sont des facteurs de croissance pour un très grand nombre de microorganismes.

Woolley [113] obtenait une plus grande synthèse d'inositol quand on ajoutait de l'acide pantothénique au régime auquel étaient soumises des souris d'expérience. De plus, des souris sans poil carencées en inositol et recevant de l'acide pantothénique dans leur ration retrouvaient leur fourrure au cours de plusieurs expériences, ce qui assume que les microorganismes élaborant l'inositol avaient besoin d'acide pantothénique pour une croissance réelle et, peut être, tout autant de riboflavine. Mais on peut se demander pourquoi des souris sont atteintes d'alopécie quand on leur donne de l'inositol mais pas d'acide pantothénique, à moins que tous les deux ne soient intimement liés dans la croissance du poil, ou que l'acide pantothénique, soit nécessaire à l'absorption d'inositol. Nous avons vu quel était le rôle de l'inositol et il est possible qu'il intervienne dans ce sens.

Welch et Wright [104] produisent une carence en vitamine K chez le rat en administrant de la sulfasuccidine au régime et guérissent cette carence en ajoutant à la ration de l'acide folique et de la biotine, mais pas de vitamine K. Pour ces auteurs, cet effet a lieu par la stimulation de la synthèse bactérienne de la vitamine K par des organismes pas très sensibles à l'action de cette sulfamide. Ceci est certainement vrai à moins que l'acide folique et la biotine ne jouent un rôle dans l'utilisation de la vitamine K.

Martin [62] au cours de ses travaux, montre que des rats grandissent normalement avec un régime contenant de la thiamine, riboflavine, acide nicotinique, acide pantothénique, pyridoxine et choline. L'addition d'inositol et d'acide para-amino-benzoïque (P. A. B.) ne produisait pas une meilleure croissance. Cependant, l'addition, soit d'inositol, soit d'acide para-amino-benzoïque seul, déterminait immédiatement un besoin pour l'autre. Et Martin [62] pense que cela est dû à l'inhibition de la synthèse produite par l'administration de l'une ou de l'autre de ces vitamines.

Knight [42] a montré l'action des vitamines en tant que facteurs de croissance pour les microorganismes et il souligne le fait que nos connaissances actuelles à ce sujet ouvrent des voies nouvelles à la thérapeutique. Connaissant en effet, le rôle des vitamines, il est aisé actuellement aux chimistes, de produire des corps nouveaux qui ont une structure chimique analogue, soit totalement, soit partiellement et qui entrent en compétition avec ces facteurs de croissance. C'est soulever là, tout le problème des antivitamines et nous ne ferons que le citer car cette étude nous entraînerait trop loin.

Mais il nous faut cependant souligner l'activité symbiotique des microorganismes si souvent observée entre microorganismes, entre microorganismes et plantes ou entre microorganismes et êtres supérieurs, comme nous l'avons montré au cours des chapitres précédents.

ROLE DES ANTIBIOTIQUES

Quand en 1940, Marshall et ses collaborateurs [60] annoncèrent la découverte d'un nouveau médicament, la sulfaguanidine, qui était un agent bactériostatique très actif contre les microorganismes intestinaux, cette nouvelle fut accueillie avec joie par tous les chercheurs travaillant sur la synthèse bactérienne. Ils entrevirent immédiatement la possibilité de créer des carences avec des régimes hautement purifiés. Les succès en effet, dépassèrent même ce que l'on pouvait imaginer. Mais il n'est pas sûr que le mécanisme de ces carences soit aussi simple qu'on le croyait alors. Cette découverte permettait encore l'étude de l'interrelation des vitamines que l'on suspectait. Mais les résultats obtenus peuvent varier du fait que la synthèse est elle-même dépendante des diverses conditions d'expériences. Actuellement, on admet qu'il existe une relation certaine entre thiamine et acide nicotinique, pyridoxine et acide pantothénique.

Daft et Sebrell [14] dans leur étude « *Sulfamides et carences* », se sont livrés à une étude approfondie de cette question chez le rat. Nous allons essayer de résumer brièvement leurs conclusions. Tout d'abord, il nous faudrait rapporter la liste des lésions anatomiques et physiologiques consécutives à l'administration des sulfamides chez des rats soumis à un régime purifié. Cette liste serait

trop longue, il nous suffit de savoir pour mémoire que l'on observe plus généralement :

— Diminution du taux de croissance.

— Augmentation du taux de prothrombine du plasma.

— Hémorragies.

— Dermatites et alopécies.

— Nécrose hémorragique des surrénales.

— Nécrose hyaline et calcification des muscles volontaires.

— Leucopénie.

— Granulocytopénie.

— Anémie.

— Achromotrichie.

— Sclérose hyaline et calcification des vaisseaux sanguins.

— Nécrose du myocade.

— Anévrisme cardiaque.

— Dégénérescence hydropique des cellules hépatiques.

— Hypertrophie et hyperémie des thyroïdes.

— Lésions rénales.

Après cette longue énumération, nous devons identifier les carences et leur aspect clinique et physiologique, puis essayer d'expliquer le mode d'action des sulfamides dans la production des carences.

La première carence observée fut celle de la vitamine K qui s'accompagnait d'hypoprothrombinémie. Cet effet de la sulfaguanidine pouvait être prévenu par l'administration soit d'acide para-amino-benzoïque, soit d'extrait de

foie. Le facteur actif de cet extrait semble différent du P. A. B. et se rapprocher de l'acide folique. Les mêmes accidents se répétaient avec la sulfasuccidine. Day [16] et ses collaborateurs montrent que si l'on associe l'administration de sulfamides et la cecectomie. on obtient une carence en vitamine K beaucoup plus grave et que le P. A. B. ne peut prévenir que partiellement. On range par ordre d'activité croissante : sulfapyrazine, sulfadiazine, sulfathiazole, sulfanilamide, sulfasuccidine et sulfaguanidine.

L'alopécie typique et la dermatite de la « maladie du blanc d'œuf » sont rapportées à une carence en Biotine. On mit ces symptômes en évidence en administrant de la sulfaguanidine ou de la sulfasuccidine à des rats soumis à un régime normal. Ces symptômes disparaissaient en administrant par voie orale ou parentérale, de 0, 5 à 10 mg de biotine cristallisée par jour pendant 14 jours.

West et ses collaborateurs [106] ont employé des régimes contenant de la sulfapyridine. Ceux-ci étaient différents des autres en ce qu'ils contenaient des levures comme source de viamines « B ». Des symptômes carenciels se développèrent qui consistaient en de la nécrose hémorragique des surrénales, de l'alopécie, de la décoloration des poils chez des rats recevant la sulfapyridine tandis que les témoins recevant le même régime mais sans sulfapyridine ne furent atteints d'aucune lésion. Les animaux atteints furent traités avec succès en augmentant la quantité de levure ou en donnant une dose journalière supplémentaire de 1 mg de pantothénate de calcium. West [106] conclût alors qu'il avait induit une carence en acide pantothénique chez les rats au moyen de sulfapyridine.

Wright et Welch [114] observèrent de l'achromotrichie chez des rats recevant de la sulfasuccidine ou sulfaguanidine et un certain apport exogène en acide pantothénique. Ils soulignèrent le fait que leurs animaux, même quand on leur donnait de grandes quantités d'acide pantothénique présentaient un taux hépatique en cette vitamine extrêmement bas, à moins qu'on ne leur donne aussi de la biotine et de l'acide folique concentré. Ils assimilèrent les symptômes observés non pas à une absence de vitamine mais à un manque d'utilisation de cette vitamine. D'après eux, la biotine et l'acide folique sont essentiels dans l'utilisation propre de l'acide pantothénique.

On se souvient du grand nombre de noms que l'on donne à l'acide folique : L. Casei factor, vitamine « Bc », Eluate factor, Norite Eluate Factor, Vitamine M (vitamine du singe), Factor U, facteur de croissance pour le cobaye (G. P. F.). Tous ces facteurs différents que l'on groupe aujourd'hui sous le nom générique d'acide folique sont des vitamines. On a étudié les lésions carencielles qui sont : leucopénie, Granulocytopénie, et anémie chez des rats auxquels on administre de la sulfasuccidine et de la sulfaguanidine. De telles lésions étaient facilement guéries par l'administration d'acide folique concentré. Pour Martin [61] l'acide folique est un facteur chromotrichial.

Nielsen et Black [72] obtiennent une alopécie symétrique chez des rats soumis à un régime synthétique contenant de la Thiamine, Riboflavine, Pyridoxine, acide pantothénique et auxquels on administrait de la sulfasuccidine. Un supplément d'inositol arrêtait la marche des lésions et même prévenait leur développement. Ils conclurent que cette alopécie symétrique est un signe de carence.

La sclérose hyaline et la calcification des vaisseaux sanguins, la nécrose du myocarde, l'anévrisme cardiaque que nous avons signalé au début de cette étude, étaient observés chez des rats recevant de la sulfasuccidine mais non quand on administrait du foie entier desséché, ou certains extraits de foie. Ces observations étaient faites en 1942, on ne connaissait pas encore la vitamine « B12 », il semblerait donc que l'on puisse rattacher ces lésions à la carence en vitamine « B12 ».

Au début de ce chapitre, nous avons dressé la liste des lésions que l'on observe lors de l'administration des sulfamides. Or, l'étude des carences que nous venons de terminer ne fait aucune mention des lésions thyroïdiennes et rénales, essayons de voir brièvement comment se produisent ces lésions qui, sans être en rapport direct avec les carences n'en sont pas moins des témoins de l'action des sulfamides. MACKENZIE et MACKENZIE [58] à propos des lésions thyroïdiennes soulignent que l'hyperémie et l'hyperplasie de la thyroïde sont le résultat de l'action des sulfamides qui ont pour effet de diminuer le taux de formation de la colloïde thyroïdienne et l'hyperplasie est le reflet d'une action thyrotrope hypophysaire plus intense déclenchée par l'insuffisance d'élaboration de l'hormone thyroïdienne.

Les lésions rénales s'expliquent par action mécanique, le passage au travers du rein de composés relativement insolubles tels que les dérivés acétylés. Ces dérivés, en règle générale, sont plus solubles en milieu alcalin qu'en miieu acide ou neutre, et c'est pourquoi, on prescrit généralement avec les sulfamides du bicarbonate de sodium. On peut administrer, à la place du bicarbonate de sodium, de l'urée, du chlorate de sodium, d'autres sels ou bien

ordonner un régime riche en protéïnes. On sait aussi que la fréquence avec laquelle une sulfamide est administrée influence son taux dans le sang. Une quantité donnée, administrée à un rythme donné, exerce une action certaine sur le temps pendant lequel le médicament circule dans le sang, et, partant, la fraction qui est acétylée ou conjuguée est plus ou moins grande. Finalement, la corrélation qui existe entre la quantité de conjugués déposés dans le rein et les lésions de cet organe est très étroite. Le bicarbonate de sodium et les autres sels employés peuvent donc :

Interférer avec les sulfamides sur le plan de l'absorption;

Abaisser le taux sanguin en augmentant le taux d'excrétion rénale.

Faciliter le passage des conjugués au travers du rein en augmentant leur solubilité dans une urine dont l'alcalinité est accrue.

Voyons par quels mécanismes se produisent ces carences. Comme nous l'avons souligné, les sulfamides furent introduites dans des régimes expérimentaux avec l'espoir que ces médicaments réduiraient le nombre de microorganismes intestinaux et que la synthèse des vitamines par de tels organismes seraient diminuées, et les carences plus sévères. Le but visé fut entièrement atteint. Il est indiscutable que les sulfamides inhibent la synthèse bactérienne et comme celle-ci était mise à profit par l'animal supérieur, finalement, l'inhibition de cette synthèse est suivie de l'apparition de carences. Mais nous ne pouvons dire avec certitude cependant que l'inhibition est la cause qui permet à la carence d'apparaître. On peut concevoir qu'un autre effet des sulfamides soit le facteur critique ou au moins un facteur contributif. Il serait nécessaire pour cela de réduire ou d'éliminer la population bactérienne

des intestins par une autre méthode que l'action de ces médicaments, de façon à éclaircir ce point, à notre complète satisfaction.

En Médecine Vétérinaire, actuellement, la vogue est aux sulfamides intestinaux; c'est pourquoi, il nous a paru utile de nous étendre plus longuement, sur le rôle des sulfamides. Mais nous ne devons pas oublier que d'autres agents antibiotiques sont d'usage courant maintenant. La pénicilline, la thyrotricine joignent à leur pouvoir bactériostatique, un pouvoir bactériolytique. A notre connaissance, on n'a pas encore étudié l'effet de ces médicaments sur la flore bactérienne intestinale. Mais il est probable, étant donné leurs effets, que ces substances affectent l'économie microbienne, donc, la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B », doit certainement être réduite. Il serait donc intéressant d'en faire l'étude sur le même plan que celui adopté pour les sulfamides.

AUTRES FACTEURS

Tout au long de notre exposé, nous avons cherché à mettre en relief l'existence de la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B » et nous espérons y être arrivé. Nous avons étudié certains facteurs qui agissent sur la synthèse ; toutefois, d'autres facteurs interviennent aussi.

La quantité de vitamines synthétisées semble être importante et en plusieurs cas, assez grande pour couvrir les besoins de l'animal avec une marge de sécurité appréciable. Parfois, la quantité est tellement proche des besoins de l'animal que dans un groupe d'animaux soumis aux mêmes conditions d'expérience, certains développent des carences et d'autres non. Kon et Porter [43] ont souligné que les ruminants n'avaient besoin d'aucun apport exogène de vitamines du groupe « B ». Carroll et ses collaborateurs [10] arrivent à peu près à la même conclusion chez le cheval. Quant aux omnivores, l'homme compris, nous avons vu que la quantité synthétisée diminuait les besoins.

Le lieu de la synthèse est d'une importance capitale puisque celle-ci peut avoir lieu en des endroits où, la plus grande partie synthétisée est absorbée ou en des endroits ou cette absorption est nulle. Chez les ruminants, cette synthèse a lieu tellement haut dans le tractus digestif que ceux-ci sont indépendants d'un apport exogène, la seule

absorption par la muqueuse intestinale suffisant à couvrir les besoins. Il est possible que la synthèse ait lieu dans la partie plus distale du tube digestif et n'en demeure pas moins utile pour l'hôte, ce serait le cas du cheval.

L'absorption des différentes vitamines du groupe « B » est un facteur qu'il nous faut envisager. Chez le rat, le fait que le cœcum est l'appareil où la synthèse est la plus abondante a été définitivement établi. Dans cet organe, biotine, acide folique, acide pantothénique et pyridoxine sont synthétisés sur une plus grande échelle que les autres vitamines. Les carences des deux premières peuvent être produites seulement avec des sulfamides alors que les carences en acide pantothénique et pyridoxine sont justiciables du régime. Il semblerait que biotine et acide folique soient absorbés en quantité adequate pour suppléer aux besoins, alors que pyridoxine et acide pantothénique bien que synthétisés en quantité appréciable, ne sont pas aussi facilement absorbés puisqu'un régime pauvre en l'une de ces deux vitamines entraîne une carence.

Tout au long de cette étude, nous nous sommes efforcés de démontrer que la synthèse bactérienne des vitamines du groupe « B » était une réalité. Y sommes-nous arrivés ? Nous l'espérons.

Donc, il y a synthèse et celle-ci est profitable à l'hôte supérieur qu'il soit ruminant, carnivore ou omnivore. Le profit que l'animal et l'homme peuvent en retirer est sous la dépendance :

du lieu de la synthèse;
de l'absorption relative de chaque vitamine.

Pour nous Vétérianire, il est important de savoir que :

— Les ruminants n'ont besoin, dans des conditions

naturelles, d'aucun apport exogène de vitamines du groupe « B ».

— Le cheval profite de la synthèse bactérienne de façon moindre dans les mêmes conditions.

— Les autres animaux, enfin, voient leurs besoins diminués du fait de cette synthèse.

Et si nous sommes vétérinaire, nous n'en restons pas moins homme et il nous est agréable de nous rappeler que des microorganismes, dont nous ne soupçonnions pas même l'existence il y a quelques années travaillent pour nous.

De plus, nous devons mettre l'accent sur le danger des sulfamides — danger peu important en comparaison de leur effet curatif ou prophylactique — mais danger qui n'en existe pas moins.

De faibles doses répétées dans le temps administrées d'un point de vue prophylactique sont défavorables à la synthèse bactérienne. La sulfamidothérapie sera pour nous une arme, dont, connaissant le double tranchant nous nous servirons avec ménagement.

Et pour terminer cette étude, trop brève, nous ne pouvons mieux faire que citer la phrase d'Otto Rahn [84] qui figure en exergue de notre ouvrage :

« Je crois que certains des principes de la biologie ne « peuvent être découverts et étudiés qu'au moyen des « êtres vivants les plus simples seulement et que la phy- « siologie générale a beaucoup à apprendre de la physio- « logie des bactéries. »

CONCLUSION

Au cours de cette étude, nous avons montré que:

— La synthèse de la thiamine a lieu dans le rumen et que sa présence conditionne la synthèse de la riboflavine.

— La riboflavine, la biotine, l'acide folique, l'acide nicotinique, l'acide pantothénique, la vitamine B6 sont synthétisés.

— Chez les ruminants, cette synthèse a lieu en grande partie dans le rumen et ceci permet l'absorption et l'utilisation par l'hôte, d'ou couverture d'une fraction non négligeable des besoins.

— Le régime alimentaire intervient dans la synthèse par sa composition en hydrates de carbone, protéines et graisses.

— L'emploi de sulfamides pendant un temps prolongé peut engendrer des manifestations de carence.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire*
rapporteur :
Brunaud.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. Pons.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
Andrieu.

Vu : *Le Doyen,*
Lefebvre.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 15 *mai* 1950.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Bechdel (S. I.), Eckles (C. H.) and Palmer (L.). — *J. Dairy Science*, 9-409-1926.

[2] Bechdel (S. I.) and Honeywell (H. E.). — *J. Agr. Research*, 35-283-1927.

[3] Bechdel (S. I.), Honeywell (H. E.), Dutcher (R. A.) and Knutsen (M. J.). — *J. Biol. Chem.*, 80-231-1928.

[4] Bierry (H.) et Portier (P.). — *Compt. rend. Acad. Sciences*, 166-963-1918.

[5] Birch (T. W.), Gyorgy (P.) and Harris (L. J.). — *Bioch J.* 29-2.830-1935.

[6] Bliss (S.) and Green (F.). — *J. Nutrition*, 11-1-1936.

[7] Briggs (J. M.). — *J. Biol. Chem.*, 161-751-1946.

[9] Bottomley (W. B.). — *Proc. Roy. Soc.* (*London*), B-89-481-1917.

[10] Carroll (F. D.), Goss (H.) and Howell (C. E.) — *J. Am. Science*, 8-290-1949.

[11] Coates (M. E.), Henry (K. M.), Kon (P. M.), Kon (S. K.) and Mawson (M. E.). — *Nature*, 157-262-1946.

[12] Conner and Straub. — *Ind. Eng. Chem. Anal.* Ed, 13-385-1941.

[13] Cooper (E. A.). — *J. Hyg.*, 14-12-1914.

[14] Daft (F. S.) and Sebrell (W. H.). — *Vit and Hormones*, 3-50-1945.

[15] Dann (W. J.). — *J. Biol. Chem.*, 141-803-1941.

[16] Day (H. G.), Wakin (K. G.), Krider (W. M.) and O'Banion (E. E.). — *J. Nutrition*, 26-585-1943.

[17] Dutcher (R. A.) and Francis (E.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 21-189-1923.

[18] Eakin. — *Science*, 96-187-1942.

[19] Ellis (B.), Petrow (V.) and Snook (G. F.). — *J. Pharmac.*, 1-287-1949.

[20] Elvehjem (C. A.). — *Chem. Eng. News*, 21-853-1943.

[21] Fridericia (L. S.), Freudenthal (P.), Gudjonnsson (S.), Johansen (G.) and Schoubye (N.). — *J. Hyg.*, 27-70-1928.

[22] Funck (C.). — *J. Physio.*, 45-75-1912.

[23] Goss (H.). — *Nutr. Absts. Rewi*, 12-531-1942-43.

[24] Griffth (W. H.). — *J. Nutr.*, 10-667-1935.

[25] Guerrant (N .B.) and Dutcher (R. A.). — *J. Biol. Chem.*, 98-225-1932.

[26] Guerrant (N. B.) and Dutcher (R. A.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 31-796-1934.

[27] Guerrant (N. B.) and Dutcher (R. A.). — *J. Nutrition*, 8-397-1934.

[28] Guerrant (N. B.), Dutcher (R. A.) and Brown (R. A.). — *J. Nutrition*, 13-305-1937.

[29] Guerrant (N. B.), Dutcher and Tomey (L. S.). — *J. Biol. Chem.*, 110-223-1935.

[30] Harris (L. J.). — *Bioch J.*, 31-1.414-1937.

[31] Hart (E. B.). — *J. Dairy Science*, 22-785-1920.

[32] Heller (V. G.), Mc Elroy (C. M.) and Garlock (B.). — *J. Biol. Chem.*, 65-255-1925.

[33] Herter (C. A.) and Rendall (A. I.). — *J. Biol. Chem.*, 7-203-1909.

[34] Hunt (C. H.), Kick (C. H.), Burrouhs (E. W.), Bethke (R. M.), Shalk (A. F.) and Guerlauch (P.). — *J. Nutrition*, 21-85-1941.

[35] Hunt (C. H.), Kick (C. H.), Burrouhs (E. W.), Bethke (R. M.), Shalk (A. F.) and Guerlauch (P.). — *J. Nutrition*, 25-207-1943.

[36] Jansen et Donath. — *Koning, Akad. Vété.*, 30-3-1927.

[37] Johnson (P.), Maynard (L. A.) and Losli (J. K.). — *J. Dairy Science*, 24-57-1941.

[38] Jukes (T. H.). — *J. Nutrition*, 14-223-1937.

[39] Karrer. — *Helv. Chim. Acta*, 18-1.130-1935.

[40] Karrer. — *Helv. Chem. Acta*, 19-264-1936.

[41] Kennedy (C.) and Palmer (L. S.). — *J. Biol. Chem.*, 76-507-1928.

[42] Knight (B. C. . J. G.). — *Vit. and Hormones*, 3-105-1945.

[43] Kon (S. K.) and Porter (S. W G.). — *Nutr. Absts. Rews.*, 17-31-1947.

[44] Kon (S. K.) and Watchorn (E.). — *J. Hyg.*, 27-231-1928.

[45] Kon (S. K.) and Watchorn (E.). — *J. Hyg.*, 31-343-1931.

[46] Kramer (H. M.), Dickman (R. M.), Hildreth (M. D.) and Riddle (W. H.). — *J. Dairy Science*, 22-753-1939.

[47] Krehl (W. A.), Sarma (P. S.), Teply (L. S.) and Elvehjem (C. A.). — *J. Nutrition*, 31-85-1946.

[48] Kuhn. — *Ber. Deut. Chem. Ges.*, 70-747-1937.

[49] Kuhn. — *Die Chem.*, 55-1-1942.

[50] Lamoureux (W. F.) and Schumacher (E. S.). — *Poultry Science*, 19-418-1940.

[51] Landy (M.), Larkum (N. W.) and Oswald (E.). — *J. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 52-338-1943.

[52] Lardinois, Mills, Elvehjem (C. A.), Hart (E. B.). — *J. Dairy Science*, 25-579-1944.

[53] Lindegreen (C. C.) and Lindegreen (G.). — *Ann. Missouri, Botan Garden*, 34-95-1947.

[54] Luecke (R. W.), Mc Millen (W. N.), Thorp (F.) and Tull (C.). — *J. Nutrition*, 33-251-1947.

[55] Mc Elroy (L. W.) and Goss (H.). — *J. Nutrition*, 21-163-1941.

[56] Mc Ilvain. — *Biochem. J.*, 38-97-1944.

[57] Mc Intosh and Withby. — *Lancet*, 1-431-1939.

[58] Mackenzie (C. G.) and Mackenzie (J. B.). — *Endocrinology*, 32-115-1943.

[59] Mc Naught and Smith (J. A. B.) — *Nut. Absts. and Revs*, 17-21-1947.

[60] Marshall (E. K.), Bratton (A. C.), White (H. J.) and Litchfield (J. T.). — *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.*, 67-163-1940.

[61] Martin (G. J.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol.*, 51-553-1942.

[62] Martin (J. G.). — *Am. J. Physiol.*, 136-124-1942.

[63] Mendel (L. B.) and Wickery (H. B.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 26-552-1929.

[64] Metchnikoff (O.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 15-631-1901.

[65] Meunier et Blancpain. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 23-333-1941.

[66] Mitchell (H. K.) and Isbell (E. R.). — *Univers. Texas. Publ.*, 4.237-125-1942.

[67] Mitchell (H. K.), Snell (E. E.) and Williams (J. J.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 63-2.284-1941.

[68] Moro (E.). — *Jahrb. Kinderkeilk*, 62-467-1905,

[69] Najjar (V. A.) and Barret (R.). — *Vit and Hormones*, 3-23-1945,

[70] Najjar (V. A.), Johns (G. O.), Medairy (G. C.), Fleishmann (G.) and Holt (L. E.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 126-357-1944.

[71] Najjar (V. A.) and *Holt* (L. E.). — *J. Am. Med. Assoc.*, 123-683-1943.

[72] Nielsen (E.) and Black (A.). — *Proc. Soc. Explt. Biol. Med.*, 55-14-1944.

[73] Nielsen (E.) and Elvehjem (C. A.) — *J. Biol. Chem.*, 145-713-1942.

[74] Nitti (F.), Tabone (J.), Mousset (M.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 70-379-1944.

[75] Nuttal (G. H. F.) and Thierfelder (H.). — *Z. Physiol. Chem.*, 21-109-1895.

[76] Oppel (T. W.). — *J. Clin. Investigations*, 21-630-1942.

[77] Osborne (T. B.) and Mendel (L. B.). — *Carnegie, Inst. Wash. Pub.*, n° 156-61-1911.

[78] Pacini (A. J. P.) and Russel (D. W.). — *J. Biol. Chem.*, 34-43-1918.

[79] Parsons (H. T.), Kelly (E.) and Hussemann (D. L.). — *J. Biol. Chem.*, 100-76-1933.

[80] Pasteur (L.). — *Comp. Rend. Acad. Med.*, 100-66-1885.

[81] Pearson (P. B.)., Schmidt (J. B.) and Mackey (A. K.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 40-423-1939.

[82] Perlzweig (W. A.), Rosen (F.), Levitas (N.) and Robinson (J.). — *J. Biol. Chem.*, 167-511-1947.

[83] Portier (P.) et Randoin (L.). — *Comp. Rend. Acad. Sciences*, 170-478-1920.

[84] Rahn (O). — *Physiology of bacteria. Blakiston's. Phila*, 1932.

[85] Rettger (L. F.) and Horton (G. D.). — *Zeut. Bakt*, 73-362-1914.

[86] Roscoe (M. H.). — *Biochem. J.*, 25-2.056-1931.

[87] Roscoe (M. H.). — *J. Hyg.*, 27-103-1928.

[88] Rubbo and Gillespie. — *Nature*, 146-838-1940.

[89] Salmon (W. D.). — *J. Biol. Chem.*, 65-475-1925.

[90] Schlenk. — *J. Biol. Chem.*, 146-619-1942.

[91] Schottelius (M.). — *Arch. Hyg.*, 34-210-1898.

[92] Schottelius (M.). — *Arch. Hyg.*, 67-177-1908.

[93] Singal (S. A.), Briggs (A. P.), Sydenstricker (V. P.) and Littlejohn. — *Fed. Proc.*, 5-154-1946.

[94] Smith (A. H.), Cowgill (G .R.) and Croll (H. L.). — *J. Biol. Chem.*, 66-15-1925.

[95] Smyth (D H.). — *Biochem. J.*, 34-1.598-1940.

[96] Spector (H.) and Mitchell (H. M.). — *J. Biol. Chem.*, 165-37-1946.

[97] Steenbock (H.), Sell (M. T.) and Nelson (E. M.). — *J. Biol. Chem.*, 55-399-1923.

[98] Teply (I. J.), Krehl (W. A.) and Elvehjem (C. A.). — *Am. J. Physiol.*, 148-91-1947.

[99] Theiler (A), Green (H. H.) and Viljoen (P. R.). — *South. African. Direct. Vét. Réseach. Dept.*, 3-4-7-1915.

[100] Thompson (R. C.). — *Univ. Texas. Publication*, 4.237-87-1942.

[101] Wang and Harris. — *Biochem. J.*, 33-1.356-1939.

[102] Wegner (M. J.), Booth (A. N.) and Elvehjem (C. A.), Hart (E. B.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 45-769-1940.

[103] Wegner (M. J.), Booth (A. N.), Elvehjem (C. A.) and Hart (E. B.). — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 47-90-1941.

[104] Welch (A. D.) and Wright (L. D.). — *J. Nutrition*, 25-255-1943.

[105] Welsch (M.). — *Le dosage microbiologique des vitamines.* Editions Désoer, Liège, 1947.

[106] West (H. D.), Jefferson (N. C.) and Rivera (R. E.). — *J. Nutrition,* 25-471-1943.

[107] Whipple (D. V.) and Church (C .F.). — *Proc. Am. Soc. J. Biol. Chem.,* 8-98-1935.

[108] Williams, Eakin and Snell. — *J. Am., Chem. Soc.,* 58-1.504-1936.

[109] Williams (J. J.), Mitchell (H. K.), Weinstock and Snell (E. E.). — *J .Am., Chem. Soc.,* 62-1.784-1940.

[110] Winegar (A. H.), Pearson (P. B.) and Schmidt (H.). — *Science,* 91-508-1940.

[111] Woods. — *Brit. J. Exptl. Pathol.,* 21-74-1940.

[112] Woods and Fildes. — *Chem. Ind.,* 59-133-1940.

[113] Woolley (D. W.). — *J. Exptl. Med.,* 75-277-1942.

[114] Wright (L. D.) and Welch (A. D.). — *J. Nutrition,* 25-555-1943.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 11

HISTORIQUE. 13

Coprophagie et Réfection. 17

Méthode d'Etude. 21

Les vitamines du groupe « B ». 27

La synthèse bactérienne. 29

Thiamine. 29
Riboflavine. 33
Amide et Acide Nicotinique. 36
Pyridoxine. 39
Acide pantothénique. 41
Biotine. 42
Acide folique. 44
Inositol. 46
Acide Para-Amino-Benzoïque. 47
Autres vitamines du groupe « B ». 49

Facteurs influençant la synthèse bactérienne. 51

Hydrates de carbone. 53
Protéïnes. 56
Graisses. 57
Vitamines. 59
Rôle des antibiotiques. 62
Autres facteurs. 69

CONCLUSION. 73

BIBLIOGRAPHIE. 75